

COMPOSTOS ISOLADOS DE JATROPHA ISABELLI (MÜELL ARG.) COM ATIVIDADE GASTROPROTETORA

Janaina Kieling Fröhlich*, **Aline Augusti Boligon***, **Andrieli Cassel Feltrin***, **Vanessa Janovik***, **Amanda Luana Forbrig Froeder****,
Margareth Linde Athayde***

Universidade Federal de Santa Maria

RESUMO: As plantas medicinais são importantes para a pesquisa farmacológica e para o desenvolvimento de fármacos, não somente quando seus constituintes são usados diretamente como agentes terapêuticos, mas também como matérias-primas isoladas para a síntese ou modelo de compostos farmacologicamente ativos. No entanto, apenas uma pequena parte das plantas foi estudada e tiveram suas ações farmacológicas conhecidas. A fim de mostrar o potencial de *Jatropha isabelli* Müell Arg (Euphorbiaceae) para o desenvolvimento de um medicamento a partir de seus ativos isolados, as atividades gastroprotetoras da planta são apresentadas.

Descritores: *Jatropha isabelli*; Euphorbiaceae; Yagua rova; Atividade gastroprotetora.

COMPOUNDS ISOLATED FROM JATROPHA ISABELLI (MÜELL ARG.) WITH GASTROPROTECTIVE ACTIVITY

ABSTRACT: The medicinal plants are important for the pharmacological research and for the development of drugs, not only when their constituents are used directly as therapeutic agents but also as isolated raw materials for the synthesis or as model of active pharmacologically compounds. However, only a small part of these plants was studied and its pharmacological actions were known. In order to show the potential of *Jatropha isabelli* Müell Arg. (Euphorbiaceae) to development of a medicine from its isolated actives, the gastroprotective activities of the plant are presented.

Descriptors: *Jatropha isabelli*; Euphorbiaceae; Yagua rova; Gastroprotective activity.

* Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS.

** Aluna da Graduação do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Santa Maria.

*** Professora Adjunta do Departamento de Farmácia Industrial da Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS.

Introdução

A biodiversidade dos vegetais constitui uma grande riqueza em potencial para a saúde humana, sendo as plantas fontes de produtos naturais biologicamente ativos. O uso das plantas em práticas populares e tradicionais como medicamentos caseiros e comunitários, processo conhecido como medicina popular, nos remetem a seus princípios ativos como importantes substratos para o desenvolvimento de medicamentos^{1,2}.

A procura por substâncias farmacologicamente ativas tem aumentado consideravelmente. Atualmente diversos grupos de pesquisa se dedicam ao estudo da atividade biológica de uma determinada classe de princípios ativos, utilizando a estratégia de modificação molecular para compreender seu mecanismo de ação, de maneira a permitir o desenvolvimento de medicamentos sintéticos mais seguros. Deve-se salientar que os estudos fitoquímicos de algumas plantas permitiram um grande avanço nas pesquisas de novos fármacos ao fornecer substâncias protótipo para o desenho de fármacos mais eficientes em determinados alvos moleculares³.

O isolamento dos constituintes ativos de plantas e a administração dos compostos puros é um modo pelo qual constituintes muito potentes podem ser transformados em produtos medicinais seguros de composição uniforme e consistente. Em outros casos, o objetivo pode ser melhorar a substância natural, aumentando suas propriedades desejáveis e minimizando os efeitos colaterais.

O estudo de plantas medicinais que possuam ação sobre o trato gastrointestinal assume grande importância uma vez que os medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento destes distúrbios apresentam efeitos colaterais. O uso de antiácidos pode causar constipação e diarreia⁴ e o uso crônico de fármacos anti-secretores tais como os antagonistas dos receptores H₂ e os inibidores da bomba de prótons podem gerar problemas como gastrinemia⁵. Além disso, um estudo realizado por Arrais e colaboradores (1997)⁶ demonstrou que a procura por medicamentos que tenham ação sobre o aparelho digestivo e o metabolismo é de 24%, indicando que grande parte da população sofre de distúrbios gástricos, existindo grande necessidade de fármacos que apresentem menos efeitos colaterais e maior eficácia. A busca por princípios ativos que possam ser isolados ou servir de modelo para a síntese de novos fármacos é crescente e as pesquisas nesta área são promissoras.

Jatropha isabelli Müell Arg. pertence à família Euphorbiaceae, a qual constitui-se de 290 gêneros distribuídos principalmente em regiões tropicais e subtropicais, sendo muito bem representada na flora brasileira^{7,8}. Em geral, o caule e as folhas contêm látex branco característico desta família⁹. O gênero *Jatropha* contém aproximadamente 170 espécies conhecidas⁸ e compreende plantas de hábitos diferentes, como arbustos e árvores resistentes à seca¹⁰. As sementes das plantas contêm entre 40-60% de óleo¹¹, o qual pode ser utilizado na fabricação de sabonetes e velas, onde substitui a parafina^{10,11}.

Uma das espécies mais estudadas deste gênero é *Jatropha curcas*. Van den Berg e colaboradores (1995)¹² isolaram do látex de *J. curcas* um composto com atividade antitumoral (curcaciclina A). Outro composto isolado das sementes desta espécie (curcina) também apresentou efeito antitumoral¹³. Rug e Rupel (2000)¹⁴ verificaram a atividade molusquicida e larvicida dos diferentes extratos de *J. curcas* frente à *Schistosoma mansoni* e *S. haematobium*. Goonasekera e colaboradores (1995)¹⁵ mostraram que os extratos de *J. curcas* possuem efeito abortivo. Mujumdar e Misar (2004)¹⁶β, 13αβ, 13α verificaram a atividade antiinflamatória do extrato metanólico das raízes na prevenção do edema de pata induzido por carragenina.

Villegas e colaboradores (1997)¹⁷ mostraram que a enzima proteolítica extraída do látex apresentou atividade cicatrizante em feridas de ratos. O óleo de *J. curcas* possui ainda atividade lipásica, a qual pode catalizar reações de transesterificação para a preparação de biodiesel^{11,18,19}.

Outra espécie com atividades biológicas importantes é a *Jatropha elliptica*. Calixto e colaboradores (1987)²⁰ mostraram que o diterpeno jatrofona isolado desta espécie teve efeito inibitório direto nas preparações de músculo liso e cardíaco testadas e também que a potência pode variar de acordo com o estímulo ou tecido empregados para a indução da contração. Martini e colaboradores (2000)²¹ avaliaram o composto jatrofona modulando a transmissão glutamatérgica como parâmetro de atividade antinociceptiva. Santos e colaboradores (1999)²² testaram a atividade molusquicida dos diterpenos isolados jatrofona e jatrolona A e B frente a *Biomphalaria glabrata*. Lima e colaboradores (2006)²³ demonstraram a atividade antibacteriana contra *Staphylococcus aureus*. Além destes, outros estudos com os terpenos isolados desta espécie são reportados na literatura.

A espécie *Jatropha isabelli* é conhecida na medicina tradicional paraguaia como “yagua rova”. O decocto e o infuso de seus rizomas são recomendados como digestivo, para tratar reumatismo, gota e induzir o aborto. A droga bruta é comercializada na forma de raízes secas²⁴. Em Santa Maria, RS, a planta é conhecida como “turubiti” ou “mamoneiro do campo”, e seu uso é popularmente recomendado para dores nas costas. *

Alguns estudos científicos são reportados na literatura para a espécie *J. isabelli* como as atividades antiprotozoária e antiproliferativa. Na atividade antiprotozoária, Schmeda-Hirschmann e colaboradores (1996)²⁵ testaram o diterpeno jatrofona isolado dos rizomas de *J. isabelli* contra *Leishmania* spp e *Tripanossoma cruzi* in vitro, bem como contra *Leishmania amazonensis* in vivo. Na atividade antiprotozoária in vitro, a jatrofona foi completamente ativa contra os promastigotas de *Leishmania* spp e *Tripanossoma cruzi*. A atividade in vivo do diterpeno foi avaliada contra ratos infectados com *Leishmania amazonensis*. O composto jatrofona reduziu significativamente o diâmetro das lesões em comparação com os ratos controle, que foram tratados com antimonialto de meglumina. Entretanto, metade dos ratos que receberam jatrofona (25mg/Kg/dia) morreram durante o experimento. Assim, a toxicidade do diterpeno jatrofona torna seu uso impróprio para a terapia da leishmaniose. Theodulóz e colaboradores (2009)²⁶ avaliaram a atividade antiproliferativa dos diterpenos jatrolona A e B e 16 derivados semi-sintéticos dos mesmos, do composto jatrofona e três derivados deste em culturas de células humanas. As células utilizadas foram fibroblastos de pulmão normal (MRC-5), adenocarcinoma gástrico (AGS), leucemia (HL-60), câncer de pulmão (SK-MES-1) e carcinoma da bexiga (J82). O composto jatrolona A foi inativo contra todas as linhagens de células tumorais, mas sua acetilação originou um composto com atividade antiproliferativa. O composto jatrolona B foi ativo contra todas as linhagens de células tumorais, e seus derivados apresentaram efeitos distintos sobre as linhagens de células selecionadas. O composto jatrofona mostrou forte atividade anticancerígena enquanto que seus derivados 9 β , 13 α -diidroxisabelona e 13 α -hidroxi-acetoxisabellona-9 β foram menos ativos.

Em meio a estes estudos, os trabalhos realizados sobre a atividade gastroprotetora da planta merecem destaque. A espécie teve os constituintes terpênicos isolados e modificados estruturalmente com a finalidade de verificar a atividade gastroprotetora destes compostos e seus derivados. Este trabalho tem como objetivo reunir estes estudos visando avaliar o potencial gastroprotetor desta planta.

Compostos isolados de *Jatropha isabelli* Müell Arg.

Os constituintes isolados dos rizomas de *J. isabelli* consistem em terpenóides. Pertino e colaboradores (2007)²⁴ isolaram o ácido acetil aleuritólico (1), o ácido ciperenóico (2) e o diterpeno jatrofona (3), previamente isolado por Schmeda-Hirschmann e colaboradores em 1996²⁵ quando este composto foi identificado por métodos espectroscópicos e difração de raios X. Os compostos jatrolona A (4) e B (5), um novo derivado jatrofona (6) denominado 9 β , 13-diidroxiiisabelliona, seu derivado acetilado (6a) e um monoterpene 1,4-epoxi-p-mentan-2-ol (7) também foram isolados por Pertino e colaboradores (2007)²⁴. Estes compostos foram caracterizados por espectrometria de massa e suas estruturas podem ser vistas na Figura 1.

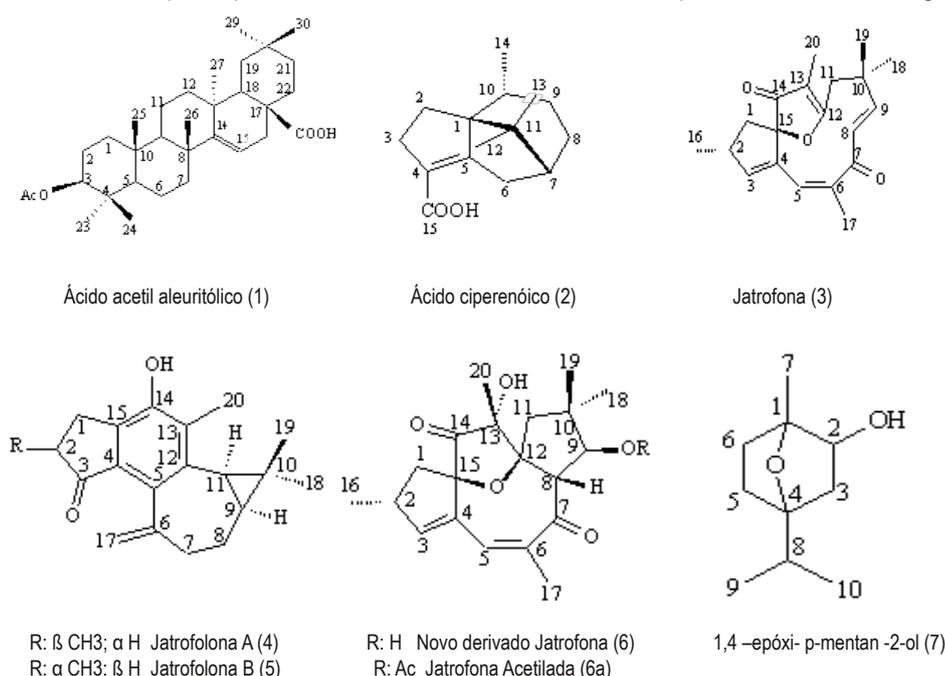


Figura 1 — Estrutura dos terpenos isolados de *Jatropha isabelli* Müell Arg. Fonte: Pertino et al, 24.

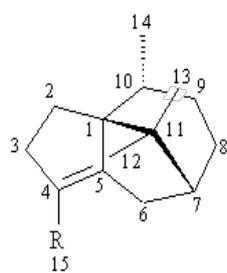
Atividades gastroprotetoras descritas para *Jatropha isabelli* Müell Arg.

O efeito gastroprotetor dos terpenos ácido acetil aleuritólico (1), do diterpeno jatrofona (3), das jatrolonas A e B (4 e 5), do composto 9 β , 13 diidroxiiisabelliona (6) e seu derivado acetilado (6a) foi testado por Pertino et al. 24. Este efeito foi avaliado seguindo o modelo de indução de lesão gástrica com ácido clorídrico/etanol em ratos, tendo como padrão o lansoprazol. Os experimentos dose-resposta foram avaliados com doses orais de 25, 50 e 100mg/Kg para os compostos 1, 3 e 5 e os resultados expressos em porcentagem em relação ao controle. O triterpeno ácido acetil aleuritólico (1) apresentou efeito gastroprotetor já na menor dose, reduzindo as lesões em cerca de 50% quando comparado ao lansoprazol. O diterpeno jatrofona (3) apresentou um forte efeito gastroprotetor com diferenças não significantes entre as doses de 25, 50 ou 100mg/Kg e com redução das lesões gástricas de 88 a 93%. As jatrolonas A e B (4 e 5) que diferem somente na estereoquímica do grupamento metila do C-16, mostraram notáveis diferenças na avaliação gastroprotera. Enquanto que a jatrolona A apresentou uma dose-resposta proporcional, com efeito máximo (54% de redução de lesão) na maior dose (100mg/Kg), a jatrolona B mostrou uma ação forte em todas as

doses, reduzindo as lesões de 83-91%. O diterpeno 9 β , 13 dihidroisabelliona (6) e seu derivado acetilado (6a) foram avaliados para dose única de 25mg/Kg. O efeito gastroprotetor do primeiro foi baixo, apenas 35%, mas a presença do acetato melhora sua atividade, reduzindo as lesões em 65%. Os efeitos dos compostos jatrofona (3) e jatrolona B (5) na dose de 25mg/Kg (88 e 83% respectivamente) foram mais elevados que do composto referência lansoprazol na dose de 20mg/Kg (73%).

A citotoxicidade dos compostos isolados foi avaliada através da viabilidade celular de fibroblastos derivados do pulmão humano (MRC-55) e células AGS (células do epitélio gástrico humano). Os resultados foram expressos em IC₅₀ (concentração que produz um efeito inibitório de 50% da viabilidade celular). O composto jatrofona (3) foi altamente citotóxico para ambas linhagens celulares obtendo IC₅₀ de 2,5 μ M para células AGS e de 2,8 μ M para fibroblastos. Jatrolona B (5) e ácido acetil aleurítico (1) não foram citotóxicos (IC₅₀ >1000 μ M), enquanto que a jatrolona A (4) expôs citotoxicidade seletiva contra células AGS (IC₅₀ 49 μ M). Os efeitos do novo derivado jatrofona (6) e seu acetato (6a) apresentaram-se similares, com maior citotoxicidade contra fibroblastos (IC₅₀ 87,5 e 25,8 μ M, respectivamente) do que contra células AGS (IC₅₀ 200 e 92,8 μ M, respectivamente)²⁴.

Ainda levando em consideração os terpenos isolados dos rizomas de *J. isabelli*, Pertino et al.²⁷, estudaram a atividade gastroprotetora e o efeito citotóxico do sesquiterpeno ácido ciperenólico e seus derivados semi-sintéticos (Figura 2). O efeito gastroprotetor do ácido ciperenólico e dos sete derivados foi avaliado seguindo o modelo de indução de lesão gástrica com ácido clorídrico/etanol em ratos tendo como padrão o lansoprazol. Os resultados foram expressos em porcentagem em relação ao controle. Doses de 50 e 100mg/Kg de ácido ciperenólico mostraram um efeito gastroprotetor dose-dependente, com redução das lesões de 45 e 75%, respectivamente. Os derivados sesquiterpênicos do ácido ciperenólico (compostos de 1-8) foram preparados e suas atividades gastroprotetoras foram testadas na concentração de 50mg/Kg. Nesta concentração, o derivado 8 (formado pela mistura dos isômeros 8a e 8b) apresentou o melhor efeito gastroprotetor, reduzindo as lesões gástricas em 86%, tendo assim, um efeito maior que o controle lansoprazol (20mg/Kg). O efeito gastroprotetor dos derivados 1, 4, 5 e 6, teve o mesmo alcance, reduzindo as lesões gástricas de 72-77%. A citotoxicidade dos compostos foi avaliada através da viabilidade celular de fibroblastos derivados do pulmão humano e células AGS, sendo que os compostos 1 (IC₅₀ 75 e 44 μ M, respectivamente) e 4 (IC₅₀ 75 e 48 μ M) tiveram os maiores efeitos citotóxicos. O melhor efeito gastroprotetor associado a uma baixa citotoxicidade foi encontrado nos derivados 8, 3 e 7.



Compostos	R
1	CH ₂ OH
2	CH ₂ OCOCH ₃
3	COOH
4	COOCH ₃
5	CONHCH ₂ CH ₃
6	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
7	CONHPhOCH ₃

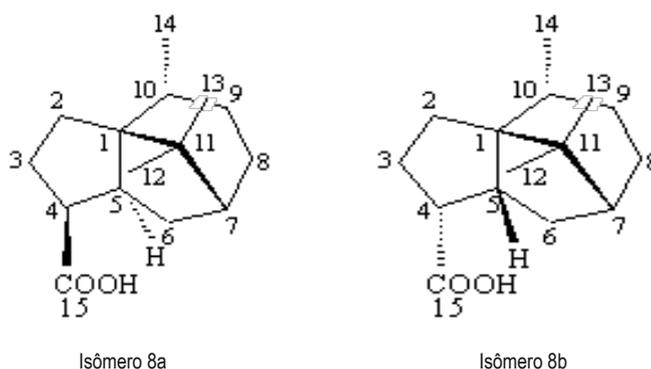
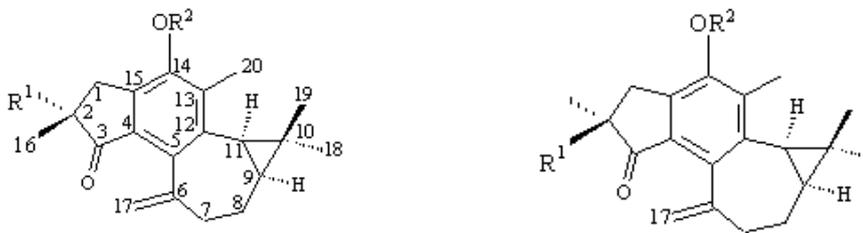


Figura 2 – Estrutura dos compostos 1-8 derivados do ácido ciperenoico.
Fonte: Pertino et al, 27.

Pertino et al.²⁸ também avaliaram o efeito gastroprotetor e citotóxico dos diterpenos jatrolona A e B de seus derivados semi-sintéticos (Figura 3). O efeito gastroprotetor foi avaliado seguindo o modelo de indução de lesão gástrica com ácido clorídrico/etanol em ratos, tendo como padrão o lansoprazol. A citotoxicidade foi avaliada através da viabilidade celular de fibroblastos derivados do pulmão humano e células AGS.

O composto 1 (jatrolona A) foi menos ativo que o composto 8 (jatrolona B) na prevenção do aparecimento de úlceras gástricas. Na dose de 25mg/Kg o composto 8 reduziu as lesões em 83% enquanto que o composto 1 reduziu em apenas 36%. Na dosagem de 100mg/Kg todos os derivados do composto 1 (compostos 2-7) foram ativos. Os compostos 4-6 mostraram uma atividade similar a jatrolona A, enquanto que os derivados 2, 3 e 7 tiveram maior atividade. Considerando os derivados do composto 8 (compostos 9-14) e os compostos derivados da mistura das jatrolonas A e B (compostos 15-18), na concentração de 25mg/Kg, os derivados 10, 17 e 18 mostraram o melhor efeito gastroprotetor, enquanto os compostos 14 e 15 foram os menos ativos e o composto 16 foi isento de atividade. Com referência a citotoxicidade, a jatrolona B não foi tóxica contra células AGS e fibroblastos (IC₅₀ >1000µM), enquanto que a jatrolona A foi citotóxica apenas contra células AGS (IC₅₀ 49µM).



Jatrololona A (1)			Jatrololona B (8)		
	R ¹	R ²		R ¹	R ²
1	H	H	8	H	H
2	H	CH	9	H	CH ₃
3	H	C ₃ H ₇	10	H	C ₃ H ₇
4	H	Ac	11	H	Ac
5	H	CO-CH=CH ₂	12	H	CO-CH=CH ₂
6	H	CO-C ₆ H ₄ -NO ₂ -p	13	H	CO-C ₆ H ₄ -NO ₂ -p
7	H	CO-C ₆ H ₄ -Cl-p	14	H	CO-C ₆ H ₄ -Cl-p
			15	CH ₃	CH ₃
			16	CH ₃	C ₃ H ₇
			17	C ₃ H ₇	CH ₃
			18	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇

Figura 3 — Estruturas da jatrololona A (1), jatrololona B (8) e seus derivados semi-sintéticos.
Fonte: Pertino et al, 28.

Considerações Finais

Muitos de nossos medicamentos atuais são derivados de fontes naturais. Observa-se que aproximadamente 119 substâncias químicas extraídas de cerca de 90 espécies de plantas superiores são usadas na medicina e no mundo, e 77% dessas são derivadas de plantas usadas na medicina tradicional.

Os ensaios biológicos descritos na literatura para alguns compostos ativos isolados a partir das raízes de *J. isabelli* revelam um potente efeito gastroprotetor não relatado pela medicina popular, o que permite uma ampliação dos conhecimentos benéficos desta espécie.

A jatrololona B merece destaque, pois não apresentou toxicidade frente a fibroblastos e células AGS e reduziu as lesões ulcerosas em 83% já na menor dose testada, se comparado com o padrão lansoprazol. Estes dados indicam que a jatrololona B é um terpenóide de efeito gastroprotetor considerável, merecendo estudos mais aprofundados a seu respeito com o objetivo de sintetizá-lo quimicamente para o desenvolvimento de um novo fármaco. Para o desenvolvimento de um medicamento protetor da mucosa estomacal a partir deste ativo, ainda são necessários um maior número de pesquisas a nível farmacológico, toxicológico e molecular para permitir a constatação do seu mecanismo de ação total ou parcial. A avaliação toxicológica deve comprovar a segurança do ativo e os estudos de farmacologia pré-clínica e farmacologia clínica, devem ser realizados segundo as normas que regem os processos de validação de fármacos puros²⁹.

Os estudos já comprovados para *J. isabelli* demonstram apenas uma parte do potencial desta planta para o desenvolvimento de medicamentos gastroprotetores. Entretanto, persiste ainda a necessidade de demonstrar, através de pesquisas, outras atividades farmacológicas, as quais remetem o seu uso popular para tratar gota e reumatismo.

J. isabelli é uma planta bastante promissora do ponto de vista químico e farmacológico, podendo demonstrar outras propriedades interessantes a partir do maior número de pesquisas a seu respeito, uma vez que pouco se sabe da atividade química e biológica desta planta.

Referências Bibliográficas

1. Maciel MAM, Pinto AC, Veiga JR VF, Grynberg NF, Echevarria A. Plantas Medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. *Química Nova* 2002; 25 (3): 429-438.
2. Calixto JB. Fitofármacos no Brasil: agora ou nunca! *Ciência hoje* 1997; 21 (1234): 26-30.
3. Barreiro EJ. Produtos Naturais Bioativos de Origem Vegetal e o Desenvolvimento de Fármacos. *Química Nova* 1990; 13(1): 29-39.
4. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Farmacologia*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
5. Garnett, WR. Considerations for long-term use of proton-pump inhibitors. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 1998; 55(21):2268-2279.
6. Arrais PSD, Coelho HLL, Batista MCDS, Carvalho ML, Righi RE, Amau JM. Perfil da automedicação no Brasil. *Revista de Saúde Pública*. 1997; 31: 71-77.
7. Weberling F, Schwantes HO. *Taxonomia Vegetal*. 4ª. ed. São Paulo: Editora Pedagógica e Universitária Ltda, 1986.
8. Joly AB. *Botânica: introdução à taxonomia vegetal*. 12ª. ed. São Paulo: Companhia Editora Nacional, 1998.
9. Schultz A. *Introdução à botânica sistemática*. 5ª.ed. Porto Alegre: Editora da Universidade, v.2, 1985.
10. Kumar A, Sharma S. An evaluation of multipurpose oil seed crop for industrial uses (*Jatropha curcas* L.): A review. *Industrial Crops and Products* 2008; 28(1): 1-10.
11. Shah S, Sharma S, Gupta MN. Biodiesel preparation by lipase-catalysed transesterification of *Jatropha* oil. *Energy e Fuels* 2004; 18(1): 154-159.
12. Van den Berg AJ, Horsten SF, Kettenes Van den Bosch JJ, Kroes BH, Beukelman CJ, Loefflang BR, Labadie RP. Curcacycline A: a novel cyclic octapeptide isolated from the latex of *Jatropha curcas* Linn. *FEBS Lettes*.1995; 358:215-218.
13. Lin J, Yan F, Tang L, Chen F. Antitumor effects of curcin from seeds of *Jatropha curcas*. *Acta Pharmacology*. 2003; 24 (3): 241-246.
14. Rug M, Ruppel A. Toxic activities of the plant *Jatropha curcas* against intermediate snail hosts and larvae of schistosomes. *Tropical Medicine and International Health*. 2000; 5(6): 423-430.
15. Goonasekera MM, Gunawardana VK, Jayasena K, Mohammed SG, Balasubramaniam S. Pregnancy terminating effect of *Jatropha curcas* in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 1995; 47: 117-123.
16. Mujumdar AM, Misar AV. Anti-inflammatory activity of *Jatropha curcas* roots in mice and rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2004; 90: 11-15.
17. Villegas LF, Fernandez ID, Maldonado H, Torres R, Zavaleta A, Vaisberg AJ, Hammond GB. Evaluation of the wound-healing activity of selected traditional medicinal plants from Peru. *Journal of Ethnopharmacology*. 1997; 55: 193-200.

18. Staubman R, Ncube I, Gübitz GM, Steiner W, Read JS. Esterase and lipase activity in *Jatropha curcas* L. Seeds. *Journal of Biotechnology*. 1999; 75(2-3): 117-126.
19. Openshaw k. A review of *Jatropha curcas*: an oil plant of unfulfilled promise. *Biomass and Bioenergy*. 2000; 19(1):1-15.
20. Calixto JB, Sant'Ana AEG. Pharmacological analysis of the inhibitory effect of jatrophone, a diterpene isolated from *Jatropha elliptica*, on smooth and cardiac muscles. *Phytotherapy Research*. 1987; 1(3): 122-126.
21. Martini LH, Souza CR, Marques PB, Calixto JB, Yunes RA, Souza DO. Compounds Extracted from *Phyllanthus* and *Jatropha elliptica* Inhibit the Binding of [³H]Glutamate and [³H]GMP-PNP in Rat Cerebral Cortex Membrane. *Neurochemical Research*. 2000; 25(2): 211-215.
22. Santos AF, Sant'Ana AEG. Molluscicidal activity of the diterpenoids jatrophone and jatropholones A and B isolated from *Jatropha elliptica* (Pohl). *Phytotherapy Research*. 1999; 13(8): 660-664.
23. Lima MRF, Luna JS, Santos AF, Andrade MCC, Sant'Ana AEG, Genet JP, Marquez B, Neuville L, Moreau N. Anti-bacterial activity of some Brazilian medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*. 2006; 105 (1-2): 137-147.
- 24.ertino M, Schmeda-Hirschmann G, Rodriguez JA, Theoduloz C. Gastroprotective effect and citotoxicity of terpenes from Paraguayan crude drug "yagua rova" (*Jatropha isabelli*). *Journal of Ethnopharmacology* 2007a; 111(3): 553-559.
25. Schmeda-Hirschmann G, Razmilic I. Antiprotozoal activity of Jatrogrossidione from *Jatropha grossidentata* an Jatrophone from *Jatropha isabelli*. *Phytotherapy Research* 1996; 10: 375-378.
26. Theoduloz C, Rodriguez JA,ertino M, Schmeda-Hirschmann G. Antiproliferative activity of the diterpenes jatrophone and jatropholone and their derivatives. *Planta Medica*. 2009; 75(14): 1520-1522.
- 27.ertino M, Schmeda-Hirschmann G, Rodriguez JA, Theoduloz C, Razmilic I. Gastroprotective activity and citotoxic effect of cyperenoic acid derivatives. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2006; 58: 1507-1513.
- 28.ertino M, Schmeda-Hirschmann G, Rodriguez JA, Theoduloz C. Gastroprotective effect and citotoxicity of semisynthetic Jatropholone derivatives. *Planta Med* 2007b; 73: 1095-1100.
29. Yunes RA, Pedrosa RC, Filho VC. Fármacos e Fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. *Química Nova* 2001; 24(1): 147-152.

Endereço para correspondência

Janaina Kieling Fröhlich — Universidade Federal de Santa Maria, Prédio 26, sala 1411, Bairro Camobi, Santa Maria. Tel: (055) 3220-9618

E-mail: janafrohlich@yahoo.com.br

Recebido em 30 de novembro de 2010.

Aceito em 07 de abril de 2011.